

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malondialdehid (MDA)

Malondialdehid (MDA) merupakan senyawa ketoaldehid yang memiliki tiga rantai karbon dengan rumus $C_3H_4O_2$, dihasilkan dari peroksidasi lipid di tubuh (Patrick, 2006). Peroksidasi lipid sendiri merupakan hasil kerja radikal bebas yang diketahui paling awal dan paling mudah pengukurannya. Peroksidase lipid dapat merusak struktur membrane, menyebabkan perubahan permeabilitas, menghambat proses metabolic dan perubahan transport ion (Patrick, 2006). Pengukuran tingkat peroksidasi lipid dilakukan dengan mengukur produk akhirnya, salah satunya yakni MDA (Dalle *et al*, 2006). Malondialdehid (MDA) adalah senyawa yang sangat reaktif dan terakumulasinya MDA merupakan indikator awal mekanisme kerusakan sel dan jaringan (Salvayre *et al*, 2010).

Malondialdehid (MDA) sebagai produk akhir dari proses peroksidasi lipid digunakan sebagai indikator kerusakan sel gaster oleh karena proses stress oksidatif yakni peroksidasi lipid pada membran sel gaster dengan *Reactive Oxygen Spesific* (ROS) yang meningkat (Tandon, 2006). Jika MDA terakumulasi semakin banyak akan menyebabkan mutasi DNA yang dapat mengarah pada penyakit yang lebih berat (Tandon, 2006).

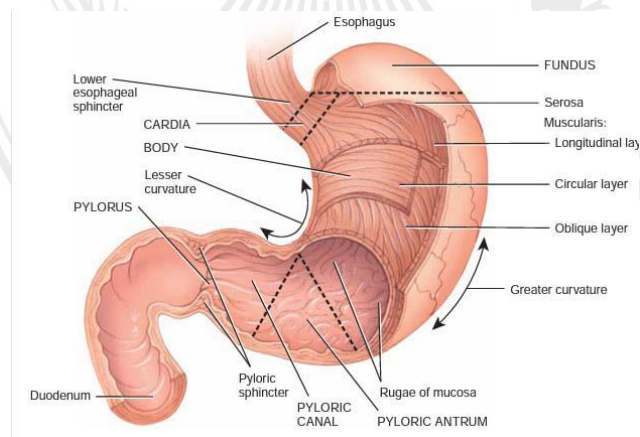
Analisis kerusakan sel oleh radikal bebas dengan menggunakan pengukuran kadar MDA merupakan analisis secara tidak langsung dan cukup mudah, mengingat analisis radikal bebas secara langsung sulit untuk dilakukan karena radikal radikal ini sangat tidak stabil (Winarsi, 2007). Radikal bebas dapat dengan mudah merebut electron senyawa lain agar mencapai kestabilan. Reaksi ini

umumnya berlangsung sangat cepat sehingga pengukurannya sulit bila diukur dalam bentuk senyawa radikal bebas (Winarsi, 2007). Kadar MDA diukur dengan menggunakan metode TBARS (*Thiobarbituric acid reactive substance*), dengan dasar reaksi MDA terhadap asam tiobarbiturat dan selanjutnya dinilai menggunakan Spektrofotometer (Janero, 2001).

2.2 Lambung

2.2.1 Anatomi

Lambung merupakan organ pencernaan yang terletak di antara bagian akhir dari esofagus dan awal dari usus halus (Drake, 2008). Secara anatomi, lambung terdiri dari lima bagian utama, yaitu kardia, fundus, Korpus (*body*), antrum, dan pilorus (gambar 2.1). Kardia merupakan daerah kecil yang berada pada hubungan gastroesofageal (*gastroesophageal junction*) sebagai pintu masuk ke lambung. Fundus adalah daerah menyerupai kubah yang menonjol ke bagian kiri di atas kardia.



(Tortora & Derrickson, 2009)

Gambar 2.1

Anatomi lambung meliputi kardia, fundus, korpus, antrum dan pilorus

Korpus (*body*) adalah suatu rongga longitudinal yang berdampingan dengan fundus dan merupakan bagian terbesar dari lambung. Antrum adalah bagian

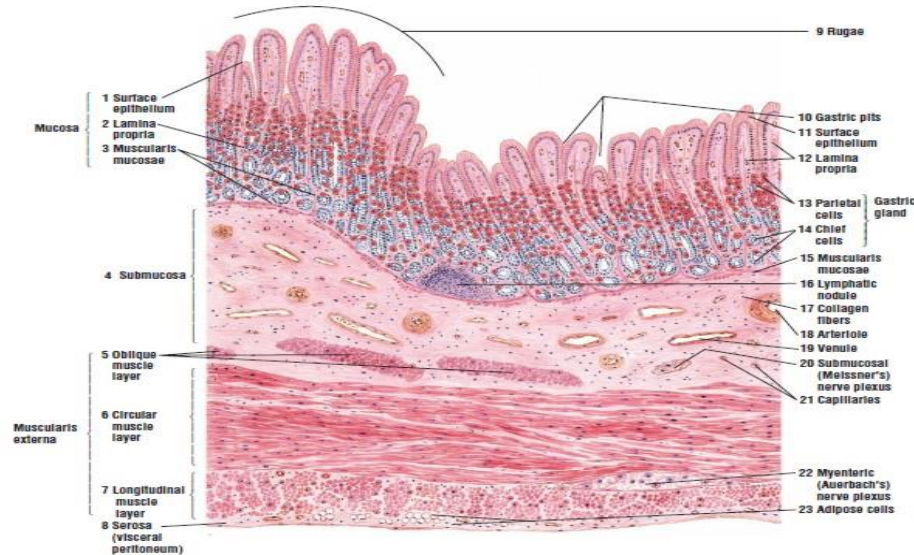
lambung yang menghubungkan korpus (*body*) ke pilorus dan terdiri dari otot yang kuat. Pilorus adalah suatu struktur tubular yang menghubungkan lambung dengan duodenum dan memiliki spinkter pilorik (Snell, 2012).

2.2.2 Histologi Lambung

Dinding lambung tersusun dari empat lapisan dasar utama, yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa (Eroschenko, 2012).

1. Lapisan mukosa terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa. Epitel yang menutupi permukaan dan melapisi lekukan-lekukan tersebut adalah epitel selapis silindris yang meluas ke foveola gastrica dan semua selnya menyekresi mukus alkalis. Lamina propia lambung terdiri atas jaringan ikat longgar yang disusupi sel otot polos dan sel limfoid. Muskularis mukosa yang memisahkan mukosa dari submukosa dan mengandung otot polos (Eroschenko, 2012).
2. Lapisan sub mukosa mengandung jaringan ikat, pembuluh darah, sistem limfatik, limfosit, dan sel plasma. Sebagai tambahan yaitu terdapat pleksus submukosa (Meissner) (Eroschenko, 2012).
3. Lapisan muskularis propia terdiri dari tiga lapisan otot, yaitu (1) inner oblique, (2) middle circular, (3) outer longitudinal. Pada muskularis propia terdapat pleksus myenterik (auerbach) (Eroschenko, 2012). Lapisan oblik terbatas pada bagian badan (*body*) dari lambung (Tortora & Derrickson, 2009).
4. Lapisan serosa adalah lapisan yang tersusun atas epitel selapis skuamos (mesotelium) dan jaringan ikat areolar (Tortora & Derrickson, 2009).

Lapisan serosa adalah lapisan paling luar dan merupakan bagian dari viseral peritoneum (Eroschenko, 2012).



(Eroschenko, 2012)

Gambar 2.2

Histologi Lambung, secara garis besar terdiri dari tiga lapisan yaitu Lapisan Mucosa, Submucosa dan Muscularis externa. Perbesaran 10x

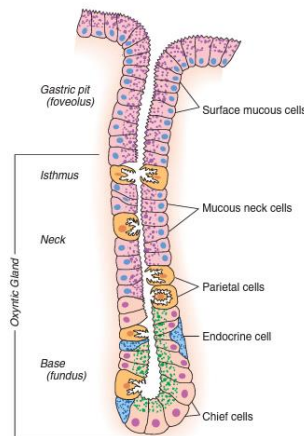
2.2.3 Fisiologi Lambung

Lambung memproduksi sekitar 2 liter getah lambung setiap harinya. Sel-sel yang bertanggung jawab untuk fungsi sekresi, terletak di lapisan mukosa lambung. Secara umum, mukosa lambung dapat dibagi menjadi dua bagian terpisah : (1) mukosa oksintik yaitu yang melapisi fundus dan badan (body), (2) daerah kelenjar pilorik yang melapisi bagian antrum. Sel-sel kelenjar mukosa terdapat di kantong lambung (gastric pits), yaitu suatu invaginasi atau kantung pada permukaan luminal lambung. Variasi sel sekretori yang melapisi invaginasi ini beberapa diantaranya adalah eksokrin, endokrin, dan parakrin (Sherwood, 2010). Ada tiga jenis sel tipe eksokrin yang ditemukan di dinding kantung dan kelenjar oksintik mukosa lambung (Gambar 2.3), yaitu :

1. Sel mukus yang melapisi kantung lambung, yang menyekresikan mukus yang encer.
2. Bagian yang paling dalam dilapisi oleh sel utama (*chief cell*) dan sel parietal. Sel utama menyekresikan prekursor enzim pepsinogen.
3. Sel parietal (oksintik) mengeluarkan HCl dan faktor intrinsik. Oksintik artinya tajam, yang mengacu kepada kemampuan sel ini untuk menghasilkan keadaan yang sangat asam.

Semua sekresi eksokrin ini dikeluarkan ke lumen lambung dan mereka berperan dalam membentuk getah lambung (*gastric juice*) (Sherwood, 2010). Sel mukus cepat membelah dan berfungsi sebagai sel induk bagi semua sel baru di mukosa lambung. Sel-sel anak yang dihasilkan dari pembelahan sel akan bermigrasi ke luar kantung untuk menjadi sel epitel permukaan atau berdiferensiasi ke bawah untuk menjadi sel utama atau sel parietal. Melalui aktivitas ini, seluruh mukosa lambung diganti setiap tiga hari (Sherwood, 2010).

Kantung-kantung lambung pada daerah kelenjar pilorus terutama mengeluarkan mukus dan sejumlah kecil pepsinogen, yang berbeda dengan mukosa oksintik. Sel-sel di daerah kelenjar pilorus ini jenis selnya adalah sel parakrin atau endokrin (Sherwood, 2010).. Sel-sel tersebut adalah sel enterokromafin yang menghasilkan histamin, sel G yang menghasilkan gastrin, sel D menghasilkan somatostatin (Sherwood, 2010). Histamin yang dikeluarkan berperan sebagai stimulus untuk sekresi asetilkolin, dan gastrin. Sel G yang dihasilkan berperan sebagai stimuli sekresi produk protein, dan sekresi asetilkolin. Sel D berperan sebagai stimuli asam (Sherwood, 2010).



(Harrison, 2008)

Gambar 2.3

Kelenjar oksintik di lambung terdiri dari tiga macam sel yaitu mucous cell, parietal cell, dan chief cell. Perbesaran 100x

2.2.3.1 Mekanisme Sekresi HCl

Sel-sel parietal secara aktif mengeluarkan HCl ke dalam lumen kantung lambung, yang kemudian mengalirkannya ke dalam lumen lambung. Derajat keasaman atau *Potential Hydrogen* (pH) isi lumen turun sampai serendah 2 akibat sekresi HCl. Ion hidrogen (H^+) dan ion klorida (Cl^-) secara aktif ditransportasikan oleh pompa yang berbeda di membran plasma sel parietal. Ion hidrogen secara aktif dipindahkan melawan gradien konsentrasi yang sangat besar, dengan konsentrasi H^+ di dalam lumen mencapai tiga sampai empat juta kali lebih besar dari pada konsentrasinya dalam darah. Karena untuk memindahkan H^+ melawan gradien yang sedemikian besar diperlukan banyak energi, sel-sel parietal memiliki banyak mitokondria, yaitu organel penghasil energi. Klorida juga disekresikan secara aktif, tetapi melawan gradien konsentrasi yang jauh lebih kecil, yakni hanya sekitar satu setengah kali (Sherwood, 2010).

Tahap-tahap produksi HCl secara garis besar dibagi menjadi:

1. Tahap sefalik, tahap ini diinisiasi melalui indra, yakni dengan melihat,

merasakan, membaui, dan menelan makan, yang dimediasi oleh aktivitas vagal.

2. Tahap gastrik melalui stimulasi reseptor regangan oleh distensi lambung dan impuls vagal serta sekresi gastrin dari sel endokrin (sel G) di kelenjar-kelenjar antral. Sekresi Gastrin dipicu oleh asam amino dan peptida di lumen dan yang distimulasi vagal.
3. Tahap intestinal terjadi saat kimus telah meninggalkan lambung dan memasuki proximal usus halus yang kemudian akan memicu faktor dan hormon. Sekresi lambung distimulasi oleh sekresi gastrin duodenum, melalui sirkulasi menuju lambung. Sekresi dihambat oleh hormon-hormon polipeptida yang dihasilkan duodenum jika PH di bawah 2 dan jika ada makanan berlemak. Hormon-hormon ini meliputi *gastric inhibitory polipeptide* (GIP), sekretin, kolesistokinin dan hormon pembersih enterogastron.

Semua signal yang menyebabkan aktivasi pompa proton pada sel parietal meliputi, asetilkolin dihasilkan dari aferen *cephalic-vagal* atau aktivitas vagal lambung, menstimulasi sel-sel parietal melalui reseptor 3 kolinergik-muskarinik menghasilkan peningkatan Ca^{2+} sitoplasma dan berakibat aktivasi pompa proton.

Gastrin mengaktivasi reseptor gastrin sehingga Ca^{2+} sitoplasma dalam sel parietal meningkat. Sel-sel *Enterochromaffin-like (ECL)* memainkan peranan sentral, gastrin dan aferen vagal menginduksi pelepasan histamin dari sel-sel ECL, yang mana histamin akan menstimulasi reseptor H_2 pada sel-sel parietal. Cara ini dianggap paling penting untu aktivasi pompa proton. Aktivasi beberapa reseptor

pada permukaan sel parietal menghambat produksi asam. Reseptor tersebut meliputi reseptor somatostatin prostaglandin seri E, dan faktor pertumbuhan epidermal.

2.2.3.2 Sistem Pertahanan Mukosa Lambung

Lambung dapat diserang oleh beberapa faktor endogen dan faktor eksogen yang berbahaya. Sebagai contoh faktor endogen adalah asam hidroklorida (HCl), pepsinogen/pepsin, dan garam empedu, sedangkan contoh substansi eksogen yang dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung adalah seperti obat, alkohol, dan bakteri. Sistem biologis yang kompleks dibentuk untuk menyediakan pertahanan dari kerusakan mukosa dan untuk memperbaiki setiap kerusakan yang dapat terjadi (Valle, 2008)).

Sistem pertahanan dapat dibagi menjadi tiga tingkatan sawar yang terdiri dari preepitel, epitel, dan subepitel (gambar 2.5) . Pertahanan lini pertama adalah lapisan mukus bikarbonat, yang berperan sebagai sawar psikokemikal terhadap beberapa molekul termasuk ion hidrogen. Mukus dikeluarkan oleh sel epitel permukaan lambung. Mukus tersebut terdiri dari air (95%) dan pencampuran dari lemak dan glikoprotein (mucin). Fungsi gel mukus adalah sebagai lapisan yang tidak dapat dilewati air dan menghalangi difusi ion dan molekul seperti pepsin. Bikarbonat, dikeluarkan sebagai regulasi di bagian sel epitel dari mukosa lambung dan membentuk gradien derajat keasaman (pH) yang berkisar dari 1 sampai 2 pada lapisan lumen dan mencapai 6 sampai 7 di sepanjang lapisan epitel sel (Valle, 2008).

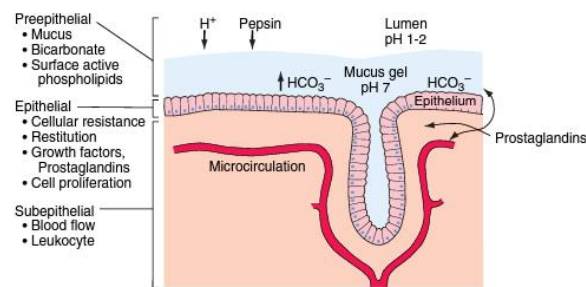
Lapisan sel epitel berperan sebagai pertahanan lini selanjutnya melalui beberapa faktor, termasuk produksi mukus, tranpoter sel epitel ionik yang

mengatur pH intraselular dan produksi bikarbonat dan taut erat intraselular. Jika sawar preepitel dirusak, sel epitel gaster yang melapisi sisi yang rusak dapat bermigrasi untuk mengembalikan daerah yang telah dirusak (*restitution*). Proses ini terjadi dimana pembelahan sel secara independen dan membutuhkan aliran darah yang tidak terganggu dan suatu pH alkaline di lingkungan sekitarnya. Beberapa faktor pertumbuhan (*growth factor*) termasuk *epidermal growth factor* (*EGF*), *transforming growth factor* (*TGF*) α dan *basic fibroblast growth factor* (*FGF*), memodulasi proses pemulihan. Kerusakan sel yang lebih besar yang tidak secara efektif diperbaiki oleh proses perbaikan (*restitution*), tetapi membutuhkan proliferasi sel. Regenerasi sel epitel diregulasi oleh prostaglandin dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) seperti EGF dan TGF α . Bersamaan dengan pembaharuan dari sel epitel, pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*) juga terjadi pada kerusakan mikrovaskular. Kedua faktor yaitu FGF dan VEGF penting untuk meregulasi angiogenesis di mukosa lambung (Valle, 2008).

Sistem mikrovaskular yang luas pada lapisan submukosa lambung adalah komponen utama dari pertahanan subepitel, yang menyediakan ion Bikarbonat HCO_3^- , yang menetralkan asam yang dikeluarkan oleh sel parietal. Lebih lagi, sistem mikrosirkulasi menyediakan suplai mikronutrien dan oksigen dan membuang metabolit toksik (Valle, 2008)). Prostaglandin memainkan peran yang penting dalam hal pertahanan mukosa lambung. Mukosa lambung mengandung banyak jumlah prostaglandin yang meregulasikan pengeluaran dari mukosa bikarbonat dan mukus, menghambat sekresi sel parietal, dan sangat penting dalam mengatur aliran darah dan perbaikan dari sel epitel (Valle, 2008).

Prostaglandin memainkan peran yang penting dalam hal pertahanan mukosa lambung. Mukosa lambung mengandung banyak jumlah prostaglandin yang meregulasikan pengeluaran dari mukosa bikarbonat dan mukus, menghambat sekresi sel parietal, dan sangat penting dalam mengatur aliran darah dan perbaikan dari sel epitel (Valle, 2008).

Setiap perubahan pada mekanisme sawar dapat membawa kepada keadaan asidosis sel, nekrosis, dan pembentukan ulserasi. Perubahan ini dapat terjadi sebagai hasil dari inflamasi (proteolisis mukus), pemaparan terhadap OAINS atau kerusakan akibat iskemia (penurunan aliran darah submukosa) (Schmitz & Martin, 2008).



Valle, 2008

Gambar 2.4

Tiga tingkatan sawar yang terlibat sebagai pertahanan mukosa lambung yaitu lapisan preepithel terdiri atas mukus, bikarbonat; lapisan epitel terdiri atas resistensi seluler, Growth factors, Prostaglandin, dan proliferasi sel; lapisan subepitel terdiri atas aliran darah dan leukosit

2.3 Radikal Bebas

2.3.1 Definisi

Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai sekelompok atom dengan elektron yang tidak berpasangan pada orbitnya. Radikal bebas kebanyakan tidak stabil dan sangat reaktif. Radikal bebas dapat mendonasikan atau mengambil satu elektron dari molekul yang lain dalam hal ini berperan sebagai oksidan maupun reduktan (Lobo, 2010). Proses pengambilan elektron dari molekul stabil akan

menyebabkan molekul tersebut kehilangan satu electron dan kemudian menjadi molekul tidak stabil yang baru dan berubah menjadi radikal bebas baru. Proses berantai ini kemudian menyebabkan perubahan struktur molekul lain (Lien Ai *et al*, 2008)

2.3.2 Sumber Radikal Bebas

Radikal bebas dapat berasal dari dalam maupun luar tubuh. Sumber radikal bebas antara lain sebagai berikut,

1. Radikal bebas dari dalam tubuh, merupakan akibat dari bermacam-macam proses enzimatik tubuh, yang merupakan hasil dari proses oksidasi atau pembakaran sel pada proses respirasi sel, pencernaan sel, dan proses metabolisme oleh mitokondria, membrane plasma, lisosom, RE dan inti sel.
2. Radikal bebas dari dalam tubuh, merupakan hasil dari proses non-enzimatik tubuh seperti Inflamasi, Fagositosis dan Iskemia.
3. Radikal bebas dari luar tubuh, didapat dari zat polutan yang terkandung dalam obat-obatan, asap rokok, asap kendaraan bermotor, radiasi sinar matahari, makanan berlemak, kopi, alcohol, bahan racun lainnya. (Lobo, 2010)

2.4 Indometasin

Indometasin merupakan salah satu jenis OAINS yang sering digunakan kalangan dokter dalam peresepan. Keefektifan yang ditimbulkan oleh Indometasin lebih tinggi jika dibandingkan dengan OAINS lainnya, namun resiko terjadinya ulserasi juga lebih besar (Neal, J 2006). Berdasarkan penelitian

Indraswari tahun 2004 diketahui bahwa dosis optimal Indometasin yang dapat menyebabkan ulkus lambung pada tikus yaitu pada dosis 30 mg/kgBB/hari.

Indometasin dapat menyebabkan ulkus lambung melalui mekanisme kerjanya yang menghambat enzim siklo-oksigenase yang merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin I_2 (PGI_2), prostaglandin E (PGE_2), dan trombosan A_2 (TXA_2). Enzim siklo-oksigenase terdiri dari dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2. Indometasin dapat menghambat COX-1 dan COX-2, tetapi lebih efektif pada COX-1. Penghambatan pada COX-2 mengurangi proses peradangan sedangkan penghambatan pada COX-1 dapat merusak mukosa lambung karena mengurangi produksi prostaglandin yang berfungsi untuk mempertahankan mukosa lambung (Katzung, 2010).

Berdasarkan hasil penelitian pada *Journal of Physiology and Pharmacology*, tentang pengaruh Indometasin terhadap pembentukan ROS yang mengakibatkan kerusakan epitel GIT, dikatakan bahwa Indometasin dapat memicu kerusakan mitokondria. Kerusakan mitokondria akan menyebabkan kenaikan ROS intra-mitokondria hal ini menunjukkan bahwa terjadi stress oksidatif. Peningkatan ROS tersebut juga akan memicu rilisnya Cytochrome C serta protein pro-apoptotic yang akan mengakibatkan terjadi proses apoptosis sel mukosa gaster. (Tomita, 2014)

2.5 Aloe vera

2.5.1 Gambaran Umum Aloe vera

Lidah buaya masuk pertama kali ke Indonesia sekitar abad ke- 17. Tanaman tersebut dibawa oleh petani keturunan Cina. Tanaman lidah buaya dimanfaatkan sebagai tanaman hias yang ditanam sembarangan di pekarangan

rumah dan digunakan sebagai kosmetika untuk penyubur rambut. Sekitar tahun 1990, tanaman ini baru digunakan untuk industri makanan dan minuman (Furnawanthi, 2002).

Terdapat beberapa jenis Aloe yang umum dibudidayakan, yaitu *Aloe sorocortin* yang berasal dari Zanzibar, *Aloe barbadensis* Miller, dan *Aloe vulgaris*. Namun lidah buaya yang saat ini dibudidayakan secara komersial di Indonesia adalah *Aloe barbadensis* Miller atau yang memiliki sinonim *Aloe vera* Linn (Suryowidodo, 1988). Tanaman ini ditemukan Phillip Miller, seorang pakar botani.

Di Indonesia, pemanfaatan tanaman ini masih sedikit dan kebanyakan terbatas sebagai tanaman hias, pakan, dan kosmetika. (Furnawanthi, 2007). Lidah buaya adalah tanaman perdu yang basah. Bagian dalam daging daun lidah buaya dipenuhi oleh getah dan daging berlendir yang bening. Teksturnya kenyal dan mudah hancur (Wahjono, 2012). Bagian bunganya berkelamin ganda dan memiliki bentuk seperti terompet atau bertabung dengan ukuran 2-3 cm. bagian batang lidah buaya berserat atau berkayu, pada umumnya sangat pendek dan hampir tidak terlihat karena tertutup daun yang bergerigi dengan panjang mencapai 15 cm dan sebagian batangnya terbenam dalam tanah (Wahjono, 2012). Bagian akar lidah buaya berserabut dengan panjang 30 cm. lidah buaya akan tumbuh baik pada suhu 28-32°C dan pH 5.5-6 serta paparan sinar matahari 4 jam sehari dan curah hujan 1000-3000 m³ per tahun (Wahjono, 2012).

2.5.2 Taksonomi Aloe vera

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

| | |
|--------|--|
| Kelas | : Monocotyledoneae |
| Bangsa | : Liliales |
| Suku | : Liliaceae |
| Marga | : Aloe |
| Jenis | : Aloe barbadensis Mill. (Furnawanthi, 2007) |

2.5.3 Komposisi Aloe Vera

| Unsur | Nomor dan identifikasi |
|----------------|--|
| Asam Amino | Terdapat 20 dari 22 asam amino |
| Anthraquinone | Terdiri dari Aloe emodin, asam aloetic, alovin, anthracine |
| Enzim | Anthranol, barbaloin, asam chrysophanic, smodin, minyak ethereal, asam cinnamonic ester, isobarbaloin, resistannol |
| Hormon | Auxin dan gibberellin |
| Mineral | Kalsium, kromium, copper, besi, mangan, potassium, natrium, dan zinc |
| Asam salisilat | Aspirin alami |
| Saponin | Glikosida |
| Steroid | Kolesterol, kompesterol, lupeol, sistosterol |
| Karbohidrat | Monosakarida: glukosa dan fruktosa Polisakarida: Glukomannan/ polimannose |
| Flavonoid | Catechin |
| Polyfenol | Aloin |
| Vitamin | A, B, C, E, Kolin, B12, asam folat |

(Sahu *et al*, 2013)

2.5.4 Efek Antioksidan Aloe vera

Daging Aloe vera mengandung senyawa flavonoid sebesar 76.50 mg/g, Polyfenol sebesar 138.13 mg/g (Vastrad, 2015), asam ascorbic atau kandungan vitamin C sebesar 0.422 ± 0.029 mg/g, β -carotene sebesar 15.51 ± 2.39 μ g/g dan α -tocopherol 1.47 ± 0.11 μ g/g (Ozsoy, 2009). Mekanisme

kerja flavonoid sebagai antioksidan yaitu flavonoid dapat bertindak sebagai *radical scavenging* terhadap ROS atau *reactive nitrogen species* (RNS), dengan menghambat enzim atau mengikat logam yang berperan pada pembentukan ROS/RNS, serta meningkatkan pertahanan antioksidan (El Betagi dan Mohamed, 2011). Flavonoid dan Polyfenol bereaksi secara langsung dengan elektron tak berpasangan pada radikal bebas, tanpa menghasilkan radikal bebas lain sebagai hasil reaksi (Sulastri, 2009). Daging Aloe vera juga mengandung Vitamin C, α -tocopherol dan β -carotene yang berperan sebagai antioksidan yaitu dengan bertindak sebagai *radical scavenging* pada proses peroksidasi lipid, sehingga membantu mempertahankan fungsi membran. (El Betagi dan Mohamed, 2011)

